

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Eric Martin

Rhumatisme et colite ulcéro-hémorragique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Burton O. KRAFTE,
Irvington, de New-Jersey
Etats-Unis d'Amérique

Thèse N° 2496

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Eric Martin

Rhumatisme et colite ulcéro-hémorragique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Burton O. KRAFTE,
Irvington, de New-Jersey
Etats-Unis d'Amérique

Thèse N° 2496



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
E. Martin, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 12 juin 1957.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2496

Nous désirons exprimer ici notre vive reconnaissance à Monsieur le professeur Eric Martin pour son enseignement précieux et pour l'honneur qu'il nous a fait de présider à cette thèse.

Nous remercions également le Docteur E. Bertboud de l'aide qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce travail.

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

INTRODUCTION

L'association de maladies intestinales avec des manifestations rhumatismales ou le rhumatisme proprement dit, a attiré l'attention de beaucoup d'observateurs. Dans de nombreux cas, il est certain que cette association n'est pas qu'une coïncidence, mais l'expression de phénomènes rattachés à une cause commune. Ce fait n'a rien d'étonnant, car les intestins, par leur morphologie, leurs diverses fonctions et leur contenu septique, peuvent libérer une grande variété de toxines et de microbes, agents pathologiques qui sont responsables d'un bon nombre de rhumatismes.

De récentes découvertes ont stimulé la recherche sur cette question. Mais, celle-ci n'est cependant pas nouvelle. Hyppocrate, le Père de la Médecine, remarqua déjà que les inflammations articulaires dépendent parfois du "flux du ventre". (ARMAND). Aurelianus, au quatrième siècle après J.C., considérait que l'arthrite était d'origine intestinale avec une prédisposition héréditaire. Paul d'Egine regardait le tractus intestinal et ses troubles comme contribuant à la goutte et à l'arthrite.

Ce travail concerne uniquement l'association de "rhumatisme" et de cœlite ulcéreuse et ne prétend pas examiner la cœlite ulcéreuse en général. La littérature du sujet sera passée en revue et nous présenterons deux cas.

CARACTERES CLINIQUES

L'analyse attentive des histoires de malades souffrant de cœlite ulcéreuse chronique et de rhumatisme, révèle divers types de cas: 1) ceux chez lesquels chaque exacerbation de la cœlite est suivie par une récidive du rhumatisme et chez lesquels l'amélioration de la cœlite s'accompagne d'une sédation du rhumatisme. 2) ceux chez lesquels la crise du rhumatisme peut précéder la cœlite; et 3) ceux chez qui les deux affections existent chez le même malade sans relation apparente.

Les symptômes articulaires n'accompagnent pas toujours chaque crise de cœlite, comme on le remarque dans trois cas de JACOBS et coll. (26). Il se peut, bien que cela soit rare, que le rhumatisme apparaisse au cours de la première crise de cœlite ulcéreuse. Elle peut précéder les symptômes intestinaux. Le plus souvent elle est le résultat de crises antérieures, augmentant en fréquence avec l'augmentation du nombre des crises de cœlite. Parfois, le rhumatisme se produit à chaque crise de cœlite, mais pas toujours, comme on l'a dit ci-dessus. Très souvent, le rhumatisme s'améliore avec les lésions intestinales (GODLEWSKI) (21).

Le rhumatisme peut atteindre ou une grande articulation ou plusieurs articulations, grandes ou petites. L'intensité varie, mais est toujours en relation avec la gravité de la cœlite. On n'observe jamais de pyarthrose, mais il peut se produire un épanchement articulaire. Au début, il y a tout d'abord de la périarthrite. C'est à ce stade qu'on peut observer de petites distorsions dues à de la contracture, avec ou sans altérations radiologiques. Par la suite, dans les cas graves, les manifestations radiographiques sont celles de l'arthrite véritable qu'on ne peut différencier de l'arthrite infectieuse chronique. (VOLTA) (45).

En général, le rhumatisme commence par de la douleur, parfois très intense, de la chaleur et une limitation de la mobilité pour les plus grandes articulations, avec de l'enflure. La palpation est douloureuse le long des insertions ligamentaires. Les symptômes ne sont pas soulagés par de hautes doses de salicylate.

L'épanchement articulaire est variable en quantité. Il est toujours stérile.

On a cité des cas avec une évolution torpide simulant une tumeur du genou.

Certaines formes restent toujours mono-articulaires;

d'autres passent d'une articulation à une autre, et d'autres sont poly-articulaires.

Comme nous l'avons déjà dit ci-dessus, le rhumatisme peut se produire à chaque crise de cœlite. Elle peut aussi passer à un stade chronique. (GAUCHER), (20).

Dans une série de cas cités par JANKELSON et coll. (27), c'était la cheville qui était l'articulation la plus touchée. Venaient ensuite, par ordre de fréquence, l'épaule, le coude et le genou, les articulations interphalangiennes et la colonne vertébrale, et l'articulation temporo-maxillaire.

BERNARD (6), trouva que la fréquence des articulations atteintes était la suivante par ordre décroissant: le genou, le coude, l'épaule et la cheville.

Les troubles articulaires sont aigus et sont habituellement apaisés par le repos, l'immobilité et les applications de chaleur. On a rapporté l'existence d'ankylose fibreuse. On observe généralement des récidives d'arthrites avec les rechutes de cœlite ulcéreuse.

ARNOUS et CLAISSE (2), affirment que le rhumatisme qui complique la cœlite ulcéreuse se rencontre surtout dans les cœlites d'intensité légère ou moyenne qui ont une ou deux crises par an. BERNARD (6) est d'accord avec cette opinion.

L'arthrite est plus fréquente dans les cas qui durent depuis longtemps, de l'avis de RAPPAPORT et coll. (38), et les cas de polyarthrite sont plus communs que ceux où une seule articulation est atteinte.

VOLTA (45) reconnaît à ces arthrites une réelle spécificité, du fait 1) de leur tendance à la périodicité et de la "restitutio ad integrum" de l'arthrite (tout au moins après la première crise), qu'on n'observe pas dans d'autres arthrites infectieuses; 2) des relations cliniques entre le début, l'évolution et la fin de la cœlite et de l'arthrite.

Toute discussion portant sur les maladies infectieuses du côlon semblerait incomplète sans référence aux lésions cutanées. Dans la série de BARGEN (4), celles-ci comprenaient de l'érythème noueux, de l'érythème induré, de l'eczéma chronique, des eczématides et des dermites végétatives, du purpura hémorragique, des ulcères irréguliers de la jambe, du pityriasis rosé, des neurodermatites, de l'érysipèle, de la pellagre et du pemphigus. Il se peut qu'il n'existe pas de relation étroite entre la cœlite et la plupart d'entre elles, mais une

observation clinique intéressante est le fait qu'avec l'amélioration de la cœlite, un bon nombre d'entre elles guérissent. L'association répétées d'érythème noueux, de rhumatisme et de cœlite mérite d'être mentionnée.

FREQUENCE

La plupart des auteurs font mention de complications articulaires de la cœlite ulcéreuse, soit rares, soit fréquentes. HENCH estime que le rhumatisme occupe, dans l'ordre de fréquence, le troisième rang parmi les complications de la cœlite ulcéreuse, venant après la polyposse et le rétrécissement rectal. GALLART-MONES et DOMINGO SANJUAN (19) exprimèrent la même opinion au Congrès de Gastro-Entérologie de Bruxelles, en 1935. BUSCH (8) estime sa fréquence à 10%. Les chiffres les plus souvent cités dans la littérature sont ceux de BARGEN (4), qui trouva le rhumatisme chez 60 malades sur 1500 cas, à la Mayo Clinic, ce qui donne une proportion de 4%. Cependant, une plus vaste statistique due à SLOAN, BARGEN et GAGE (43), qui inclut les 1500 cas de Bargaen, donne une plus forte proportion qui atteint 7,7%. Par contre, COSTE (12) ne trouva pas, chez 80 malades suivis attentivement, un seul cas de cœlite ulcéreuse compliqué par du rhumatisme. ARNOUS et CLAISSE (2), estiment aussi que le rhumatisme est une complication rare.

Sur 871 cas de cœlite ulcéreuse chronique étudiés par JACKMAN et coll. (25), 95 étaient âgés de moins de 16 ans (10,9%). 6 d'entre eux souffraient de rhumatisme comme complication (6,3%). Il y avait 55 cas de rhumatisme dans toute la série (6,3%). Ces chiffres montrent que le rhumatisme complique la cœlite ulcéreuse chronique sans considération de l'âge du malade et dans la même proportion. WEILL-HALLE et coll. (47), citent un cas de cœlite ulcéreuse chronique compliquée de symptômes articulaires chez un enfant de 6 $\frac{1}{2}$ ans, qui montre que les enfants ne sont pas préservés.

(On ne trouve pas, dans la littérature, de statistique en relation avec le sexe).

Le tableau qui suit montre la fréquence du rhumatisme comme complication de la cœlite ulcéreuse chronique, variable, naturellement, selon la source. L'étiologie des cas, dans ces statistiques, est purement idiopathique. Les statistiques qui comprenaient des agents étiologiques, entre autres les dysenteries, furent exclus.

Proportion des rhumatismes dans les cœlites ulcéreuses

<u>Auteurs</u>	<u>Nombre de cas</u>		<u>%</u>
	<u>Cœlites</u>	<u>Rhumatisme</u>	
1) Brown, M.L. Kaisich, A.M. Weingarten, B.	150	11	7,5
2) Coste, J. *	80	0	
3) Dennis, C. Karlson, K.E.	267	19	7,1
4) Dugal, J.P.	87	2	2,3
5) Jankelson, I.R. Mc Clure, C.N. Sweetsir, F.N.	145	12	8,3
6) Posey, E.L. Bargen, J.A. *	43	11	25,6
7) Rice-Oxley, J.M. Truelove, S.		7	5,4
8) Ricketts, W.E. Palmer, W.L.	206	12	5,8
9) Sloan, W.P. Bargen, J.A. Gage, R.P.	2000	155	7,7
10) Warren, S. Sommers, S.C.	180	5	3,0
11) Willard, J.H. Passel, J.F. Hundley, J.W. Bockus, H.L.	66	5	7,3
12) Yeomans, F.C.	65	4	6,1
	3295	232	7,04

*- Pas inclus dans le total

ETIOLOGIE

La cœlite ulcéreuse chronique est dite idiopathique parce que l'étiologie en est obscure. La cause en peut être négative plutôt que positive, quelque chose manquant au malade ou à ses intestins; peut-être s'agit-il d'une carence alimentaire (LABBE), (32). Dans beaucoup de cas, il semble qu'il existe un facteur psychogène important. On a proposé plusieurs théories. Nous ne passerons toutefois en revue ici que celles qui peuvent éventuellement expliquer les symptômes articulaires.

BARGEN (3) a incriminé le diplostreptocoque pour la cœlite ulcéreuse chronique. Il isola le microbe dans les lésions rectales et l'injecta par voie intra-veineuse à des animaux, provoquant chez ceux-ci des lésions rectales en tout point semblables à celles des malades. On n'observa cependant jamais de lésions articulaires associées.

On peut aussi considérer le rhumatisme non comme une infection métastatique par le diplostreptocoque, mais comme une irritation de l'articulation par des toxines ou des allergènes que ce dernier sécrète.

BASSLER(5), remarque que les microbes intestinaux passent fréquemment dans la circulation sanguine générale, probablement par les lymphatiques péritonéaux. L'intestin humain, même en apparente santé, contient de nombreuses formes de streptocoques, en circulation, qui sont potentiellement pathogènes. Quand sont réalisées des conditions de symbiose avec certains autres microorganismes, dans l'intestin, ces streptocoques peuvent devenir pathogènes. Gagnant la circulation, les streptocoques peuvent se loger dans le tissu osseux sous les surfaces articulaires et dans les structures périarticulaires et aponévrotiques, provoquant un début d'infection. Ces tissus deviennent alors sensibilisés à ces streptocoques, et quand de nouveaux streptocoques sont déversés dans la circulation, il se produit des modifications réversibles chroniques.

SVARTZ (44) incrimine l'entérocoque.

D'autres auteurs nient toute cause bactériologique spécifique, et considèrent que l'affection est due à une association de bactéries. COLETENS (10) cite un cas dû à l'association d'entérobactéries dont chaque espèce en particulier n'était pas bien virulente. Les symptômes disparurent progressivement avec la disparition progressive d'un des constituants de cette association.

Un rhumatisme d'autre origine que la cœlite ulcéreuse chronique peut être aggravé par des lésions intestinales infectieuses (COSTE et FORESTIER), (11).

S'il peut être discutable que l'agent causal soit un microorganisme spécifique, il ne fait aucun doute que ce soit une infection qui entretienne le processus inflammatoire.

KIRSHEN estime que le rhumatisme est probablement l'expression d'une réaction allergique de la synovie à des toxines en circulation et pourrait être due en partie à l'importante décalcification des os qu'on observe chez les malades chroniques et alités.

ROWE et coll. (42) croit que la cœlite ulcéreuse chronique peut être due à une allergie aux pollens seule ou associée à une allergie alimentaire ou parfois médicamenteuse.

GRABER-DUVERNAY incrimine une allergie digestive, (22).

CHIRAY et coll. (9) suggèrent qu'il s'agirait d'un déséquilibre endocrinien.

La lysozyme, une enzyme mucolytique présente dans la muqueuse cœlique et d'autres tissus, a été proposée comme agent étiologique ou pathogénique de la cœlite ulcéreuse, du fait du taux élevé trouvé dans les selles de malades souffrant de cette affection (leur contenu moyen en lysozyme est 27 fois plus élevé que celui des selles normales). On a supposé que la lysozyme enlève la couche protectrice de mucus qui recouvre la surface du côlon, et favorise ainsi l'ulcération de la muqueuse dénudée par les enzymes protéolytiques. On a constaté que le taux de lysozyme fécale variait parallèlement au cours de la cœlite ulcéreuse, diminuant avec les rémissions et augmentant avec les exacerbations. Ces faits, ainsi que la production expérimentale d'ulcérations du tube digestif de chiens par de la lysozyme, indiquent que celle-ci est un agent étiologique qui favorise localement les lésions de cœlite ulcéreuse chronique. Le taux de lysozyme fécale permet la mesure de l'activité du processus pathologique et est un indice significatif du tissu fonctionnel disponible et de son activité pour résister à cette lésion. C'est un bon indice de la réponse du malade au traitement (GRAY et coll.), (23), (MEYER et coll.), (35).

Peut-être la théorie actuelle la plus intéressante est-elle celle de LEVINE, KIRSNER et KLOTZ (33). Ils ont trouvé que des coupes de tissu prélevé par biopsie sur des malades ayant une cœlite ulcéreuse révélaient une absence virtuelle de substance fondamentale homogène dans la membrane basale des cellules épithéliales. Le réticulum

de la membrane basale était présent, mais était fréquemment fragmenté. L'examen d'une série de coupes de malades souffrant de cœlite ulcéreuse qui répondirent bien à une thérapeutique à l'A.C.T.H. révéla des zones où la substance fondamentale de la membrane basale s'était reconstituée, bien que les régions voisines restassent dépourvues de cette structure. On examina la membrane basale dans des zones où le processus inflammatoire, au témoignage d'une infiltration mononucléaire, était encore très manifeste. Les modifications de la membrane basale et de la substance fondamentale du tissu conjonctif sont généralement considérées comme associées à un état d'hypersensibilité. Le fait qu'on observe fréquemment de la périartérite localisée en cas de cœlite ulcéreuse est suggestif. Beaucoup des complications de la cœlite ulcéreuse, entre autres le rhumatisme, l'érythème noueux et la glomérulite, sont compatibles avec la notion de la cœlite ulcéreuse considérée comme maladie du collagène, de même que la réponse de la maladie à l'A.C.T.H.

La réponse de la cœlite ulcéreuse à la corticothérapie est à peu près semblable à celle des maladies du collagène, puisqu'on n'obtient pas de guérison, mais le traitement semble comporter des rémissions (FOSTER et BRICK), (17).

PRONOSTIC

Le pronostic de ce type d'arthrite est variable. Il y a trois possibilités: 1) l'arthrite peut régresser spontanément à la fin de la première crise de cœlite et de pas réapparaître lors de crises ultérieures; 2) l'arthrite peut suivre les phases de l'évolution et les rémissions de la cœlite; et 3) éventualité la plus rare, après plusieurs rechutes, l'arthrite peut persister comme déformation articulaire avec des signes radiologiques persistant plusieurs semaines ou mois après la disparition de la cœlite. (VOLTA), (45).

TRAITEMENT

La cœlite ulcéreuse chronique fait partie des "maladies de l'adaptation", et la cortisone comme l'A.C.T.H. agissent comme inhibiteurs de l'hypersensibilité, sans exercer d'influence spécifique sur les facteurs étiologiques.

On a supposé que l'A.C.T.H. et la cortisone auraient une action locale sur les processus enzymatiques du côlon, entre autres la lysozyme, comme on l'a déjà dit précédemment, une enzyme capable de dissoudre le mucus, éliminant ainsi un facteur de protection de l'épithélium intestinal. Le taux de lysozyme est connu pour être très élevé dans les cœlites ulcéreuses. L'A.C.T.H. semble diminuer ce taux élevé de lysozyme (GAILLAND et DEMOLE), (18).

Les résultats du traitement de la cœlite ulcéreuse avec l'A.C.T.H. et la cortisone varient selon les auteurs.

L'A.C.T.H. et la cortisone ne guérissent pas spécifiquement la cœlite ulcéreuse, ni ne préviennent les rechutes, pas plus qu'elles ne remplacent les méthodes établies de traitement; néanmoins, lorsqu'administrées en doses suffisantes et en tenant compte des complications variées de la thérapie par les stéroïdes autant que de la maladie elle-même, les hormones sont de bons et utiles adjuvants thérapeutiques. (KIRSNER et PALMER), (29).

L'A.C.T.H. semble efficace pour réduire la réaction fébrile lors de cœlite ulcéreuse toxique, mais elle semble n'avoir que peu d'effet sur la diarrhée qui l'accompagne ainsi que sur l'aspect de la muqueuse rectale (ROSSMILLER et Collaborateurs) (41).

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, le traitement de la cœlite ulcéreuse par l'A.C.T.H. et la cortisone n'est pas sans danger (HILLEMAND et GILBRIN), (24). BARGEN condamne son usage dans les états aigus (3). Il a observé des perforations, des hémorragies et un déséquilibre métabolique.

Il se produit aussi parfois une action dissociée, par exemple la disparition des manifestations articulaires avec persistance des symptômes intestinaux (RACHET et coll.), (37), (LIEVRE et WATTEBLED) (34), (DEARING et BROWN), (13).

On observe fréquemment de frappantes rémissions de la cœlite, cependant. Le mécanisme de ces rémissions n'est pas connu.

L'effet favorable de l'usage de l'A.C.T.H. et de la

cortisone peuvent être attribués, en partie, à leur capacité d'atténuer la réaction inflammatoire extensive des tissus intéressés et de diminuer les manifestations toxiques de l'infection. La seule inhibition de la prolifération fibroblastique peut être de grande valeur si l'A.C.T.H. et la cortisone peuvent prévenir la fibrose et le rétrécissement qui sont parmi les plus graves complications de la maladie. (GRAY et coll.) (23).

L'action spectaculaire de ces hormones sur le rhumatisme est bien connu.

Après que le prontosil de DOMAGK devint disponible pour des essais, il fut essayé sur la cœlite ulcéreuse, ne produisant que peu de résultats. La sulfapyridine fut alors essayée, souvent avec d'excellents résultats thérapeutiques. Depuis, on a obtenu d'encore meilleurs résultats avec la salicylazosulphapyridine (salazopyrin), (SVARTZ), (44).

Des recherches au microscope fluorescent ont jeté une vive lumière sur le mode d'action de ces substances; elles ont montré que tous les composés azo acides, telle la salazopyrin, ont une affinité pour le tissu collagène et l'élastine. Lorsqu'on administre la salazopyrin, une certaine quantité du remède prend place dans le tissu conjonctif. Et puisque les modifications qui se produisent en cas de cœlite ulcéreuse sont concentrées dans le tissu conjonctif, il est avantageux de traiter l'affection avec des remèdes qui possèdent une affinité pour cette espèce de tissu. (SVARTZ), (44).

SVARTZ déconseille la chirurgie. Il estime qu'elle doit être réservée pour ces cas où des méthodes de traitement moins radicales se sont montrées inefficaces. D'autres auteurs ne sont pas si conservateurs.

L'iléostomie peut être indiquée pour les cas chroniques, pas dans les cas aigus, car chez ces malades, il existe une grande chance de guérison, sinon plus grande que par une opération chirurgicale. Si, après iléostomie, la maladie persiste, se manifestant par des crises répétées de frissons et de fièvre, ou de rhumatisme et d'hémorragies, la cœlectomie peut être indiquée.

BARGEN (4) cite un cas chez qui la cœlectomie totale fut faite, le malade présentant une incapacité progressive du fait du rhumatisme. La cœlectomie fut suivie d'un soulagement complet, rapide et satisfaisant.

DENNIS et KARLSON (14) trouvèrent dans une série de 267 cas, que l'iléostomie et la cœlectomie se montrèrent plus sûres que

d'autres méthodes de traitement de la cœlite ulcéreuse idiopathique, y compris un bon traitement conservateur. Les complications arthritiques de la cœlite ulcéreuse idiopathique sont habituellement améliorées ou guéries par la cœlectomie.

PRESENTATION DE DEUX CAS

Cas I : Mme B..., née en 1929.

Antécédents familiaux: rien de particulier.

Antécédents personnels: Jaunisse, probablement due à une hépatite, en 1944.

Les règles apparues à l'âge de 13 ans furent toujours régulières; pertes blanches épisodiques. Une fausse couche et deux grossesses normales.

En décembre 1954, en pleine santé apparente, survient une fièvre à 39° accompagnée d'anorexie, de vomissements même lorsque l'estomac est vide et de diarrhée sanglante avec ténésmes importants. Cet épisode a duré 3 à 4 jours et fut amélioré sous l'effet d'un traitement par Entéro-Vioforme et charbon. Jusqu'au mois de mars, la malade a subi une série de crises semblables qui se sont un peu atténuées à cette époque, après avoir néanmoins entraîné un important amaigrissement.

Au mois d'avril 1955, est apparu un rhumatisme polyarticulaire fugace qui a touché successivement toutes les grosses articulations sauf les chevilles. La malade n'avait pas de fièvre, et les articulations enflées ne montraient pas de rougeur, mais elles étaient très douloureuses lors des mouvements. Cet épisode de rhumatisme a duré jusqu'à la fin d'avril, sans obliger la malade à s'aliter. Elle est partie tout de suite après, passer un mois à la montagne où elle a repris du poids, et elle se sentait très bien à son retour.

A la fin d'août, réapparition aiguë des diarrhées sanguinolentes, suivies à quelques jours de distance d'une nouvelle poussée de rhumatisme polyarticulaire.

Tout de suite après, est apparue aux deux pieds, sur la face dorsale, une tuméfaction très douloureuse qui s'est rompue après quelques jours, donnant issue à un liquide séro-hémorragique, et laissant de larges ulcérations.

Le lendemain, la malade est entrée dans une clinique privée où on note une fébricule, une formule leucocytaire à 13.000 avec déviation à gauche, et une vitesse de sédimentation à 21/46 mm. L'hémoculture était positive pour le bacille de Hoffmann, mais une inoculation ultérieure au cobaye fut négative pour la diphtérie. Une culture de la moëlle sternale resta stérile et des examens sanguins répétés ont démontré une hypercoagulabilité avec fragilité capillaire augmentée. Un traitement

à la pénicilline, à la cortisone et au Guanicil améliora l'état de la malade.

Quelques semaines plus tard, une nouvelle crise de diarrhée motiva son entrée à l'Hôpital (Policlinique de Médecine), pour un séjour qui a duré du 21.9.55 au 22.10.55. L'examen général a révélé une femme dans un état de nutrition déficient avec des plaies recouvertes de formations croûteuses à la face dorsale des deux pieds. Le pouls était à 120, régulier, la tension artérielle de 15/8 mm. Hg. L'examen cardiaque révéla l'ébauche d'un rythme de galop, un petit souffle systolique à la pointe, un souffle systolique assez bien perçu au foyer pulmonaire, P2 claqué à la pointe et au foyer pulmonaire.

A cette époque, la malade allait à selles quatre ou cinq fois par jour.

Pendant son séjour à l'hôpital, la vitesse de sédimentation s'est accélérée de 34/58 à 50/64, tandis que les examens du sang permettaient de constater une progressive amélioration de son état anémique jusqu'au 20.10.55, date à laquelle elle avait GR 3.920.000, Hb 70%, IC. 90%. Durant cette période, les globules blancs n'ont pas dépassé les limites normales, malgré une déviation à gauche de la formule leucocytaire. Les selles sont liquides, brunes, d'une consistance glaireuse, avec des traces d'amidon, des fibres musculaires non-digérées, et les examens à la Benzidine et au Gaiacol sont très positifs (+++). Une culture a montré la présence de colibacille et de paracolis.

La séro-agglutination pour la fièvre typhoïde, la paratyphoïde et le Bang étaient négatives. Les tests pour la dysenterie ont montré un Hiss 1/640, un Shiga 1/320, un Flexner A 1/320, un Flexner B 1/160 et un Strong 1/160.

Ces mêmes agglutinations pour le groupe dysentérique ont été refaites par le Prof. Dumas, à l'Institut Pasteur à Paris, le 29.11.55. Ses résultats furent négatifs pour le Shigella type Shiga et type Sonne; par contre, l'agglutination était positive pour le Flexner type I à 1/400, et pour les types II et III à 1/100. Selon le Prof. Dumas, ces résultats n'ont pas de valeur diagnostique.

Le lavement baryté a montré une recto-côlite d'allure polypôïde s'étendant du rectum à l'angle cœlique droit. Le transit baryté a montré une légère gastrite et duodénite; ce dessin grossier se prolongeait sur toute la longueur du grêle.

A l'endoscopie, la région anale est recouverte de fausses membranes saignantes au toucher et spontanément hémorragiques. A

l'angle recto-sigmoïdien, on a pu voir de nouveau une muqueuse hypertrophiée et ulcérée. Une biopsie faite dans cette région a montré une cœlite ulcéreuse sans spécificité.

Pendant son séjour à l'hôpital, la malade est traitée par la Cortisone intra-musculaire (100, puis 75, puis 50 mgr.), par des transfusions de 3-400 cc. tous les 2-3 jours, des extraits de foie, et plus tard, du Ferrum Hausmann, et un régime hyperprotéiné par adjonction de Nesmida. Son état s'est progressivement amélioré. Les selles sont devenues beaucoup plus consistantes et toute trace de sang microscopiquement visible a disparu.

La malade a pu recommencer à marcher et les plaies des pieds étaient cicatrisées à la fin de l'hospitalisation, le 22.9.55.

Il est à remarquer, que, tandis que les crises de cœlite étaient accompagnées, au début de la maladie, par des symptômes arthritiques on n'observa pas de telle association pendant le séjour de la malade à l'hôpital.

La cortisone a été continuée à doses régressives jusqu'à fin 1955. Actuellement, (octobre 1956), la malade n'a plus eu l'occasion de se plaindre de son intestin, ni de ses articulations.

En résumé: une première poussée de recto-cœlite ulcéreuse est suivie d'une inflammation polyarticulaire; après une rémission de 4 mois, rechute hautement fébrile, d'allure septicémique, avec diarrhée sanglante, apparition de douleurs dans la plupart des articulations et dermatose bulleuse. Un traitement composé essentiellement de transfusions suivies d'une longue série de Cortisone, a eu raison de ce syndrome qui ne s'est plus manifesté depuis une année.

Cas II : Mlle G..., née en 1936.

Antécédents familiaux: parents et une soeur en bonne santé.

Antécédents personnels: Si le développement intellectuel est normal, l'aspect physique, à 17 ans $\frac{1}{2}$ est celui d'un enfant de 13 ans; elle est cependant réglée depuis 3 ans, mais de façon irrégulière et insuffisante.

Anamnèse actuelle: En 1952, âgée de 16 ans, elle a commencé à avoir des diarrhées contenant du sang et à souffrir en outre de minimes arthropathies du coude et du genou. L'état intestinal s'aggravant, on a pratiqué les examens qui aboutirent au diagnostic de cœlite

ulcéro-hémorragique et la malade a subi, en août 1952 une hémicolectomie droite.

Son état est depuis lors resté parfait jusqu'en 1953, où, en juillet, le genou droit s'est mis à enfler, avec une sédimentation à 95 vhm. En même temps, la malade a ressenti quelques douleurs abdominales et ses selles étaient mal moulées, sans toutefois contenir du sang. Un lavement baryté pratiqué a montré la persistance des ulcérations du côlon restant.

A fin juillet 1953, les diarrhées sont devenues de plus en plus sanglantes.

L'examen général pratiqué le 1.8.53, par le professeur Michel Demole, n'a révélé aucune anomalie, sauf le type infantile mentionné plus haut. Le poids était de 46.700 kgs. pour une taille de 161 cm. La tension artérielle était de 10 $\frac{1}{2}$ -6; il y avait une anémie discrète (3.920.000 GR et 66% Hgb avec 13.550 GB, et une déviation vers la gauche de la formule leucocytaire. La sédimentation était à 85/105 mm. en 1 et 2 heures.

L'état s'aggravant progressivement, la malade est entrée dans une clinique privée le 6.8.53; elle y est restée un mois pour subir une série de transfusions et d'infusions de plasma, un traitement par des désinfectants intestinaux et généraux, et finalement, une cure légère le largactyl. Les globules rouges sont tombés, le 14.8.53, à 2.450.000, avec 47% d'Hgb., mais, à la sortie de la clinique, le 5.9.53, les globules rouges étaient remontés à 3.530.000, avec 66% d'Hgb. et une sédimentation de 57/94; le contrôle radiologique par lavement baryté a montré un état cicatriciel du côlon gauche.

L'hiver suivant, la jeune fille a poursuivi ses études à Montreux, en suivant, en outre, un traitement général, des injections d'hormones pour combattre l'infantilisme génital observé à ce moment-là. L'état général digestif et articulaire était satisfaisant; la malade avait bon appétit, des selles régulières, et a repris rapidement le poids perdu pendant sa poussée aiguë. En janvier 1954, elle a atteint même 54.500 kg., soit 8 kg. de plus qu'au premier examen.

C'est alors qu'elle a commencé à se plaindre de la nuque, surtout la nuit. Une radiographie de la colonne cervicale n'a montré rien d'autre qu'un allongement de l'apophyse costiforme gauche de C7. L'Entéro-salicyl a amélioré nettement cet état.

Fin mars 1954, elle a commencé à souffrir des deux jambes, et notamment du genou gauche: l'articulation était libre et

indolore, mais il y avait une grosse bursite antérieure. La sédimentation qui, en décembre 1953, était descendue à 19 mm. était de nouveau accélérée à 39. La radiographie du genou n'a pas mis de lésion en évidence. Dans l'hémogramme, l'anémie était modérée, mais il existait une leucocytose et une polynucléose nettes. Au point de vue intestinal, un lavement baryté a montré que les altérations étaient localisées au transverse; au rectoscope, la muqueuse était atrophique sans ulcération; dans les selles, on a trouvé du sang à l'analyse chimique et un peu d'amidon, mais pas d'autre modification. Une consultation avec M. le Professeur Eric Martin a conclu au remplacement de l'A.C.T.H., prescrit sans effet depuis quelques jours, par la Cortisone; cette médication n'a pas été plus efficace, et il a fallu pratiquer des injections de 50 mg. d'Hydro-Cortisone dans le genou pour obtenir une sédation. Au milieu d'Avril 1954, l'inflammation des genoux a presque disparu, l'intestin est régulier, la formule sanguine s'est améliorée, mais la sédimentation restait accélérée à 52. Cependant, la malade a repris, et au-delà, le poids perdu pendant la poussée articulaire.

Mais, à l'amélioration des genoux, a fait suite, bientôt, une poussée douloureuse et inflammatoire du coude droit, qui a engagé à remplacer le long traitement corticoïdien peu efficace par des antibiotiques et à rechercher une cause extra-intestinale de l'infection: des radiographies dentaires ne montraient pas de lésion granulomateuse, mais il y avait des amygdales un peu hypertrophiées avec résidu caséux.

L'été 1954 s'est passé de manière satisfaisante, avec parfois de petits épisodes diarrhéiques, parfois des douleurs articulaires fugaces et variables. L'anémie a complètement disparu, mais la sédimentation a persisté entre 40 et 50 mm.

En août 1954, Mlle G. est rentrée chez elle à Londres et y a continué un traitement hormonal gynécologique, des extraits de foie et des désinfectants intestinaux. L'état était stationnaire, avec de petits saignements occasionnels et des poussées douloureuses articulaires fugaces.

En mai 1955, la malade revient consulter M. le Professeur M. Demole, parce que ses articulations sont encore enflées, les selles plus régulièrement pâteuses et parfois hémorragiques, avec douleurs abdominales droites, particulièrement depuis une grippe contractée en mars.

On a constaté alors, au rectoscope, une muqueuse très pâle, un peu atrophiee, mais sans altération, ni aspect granité. Au lavement baryté, il n'y avait pas de perte de substance pariétale, mais au

contraire, un aspect prolifératif, polypoïde du côlon gauche. L'hémo-gramme est à 3.400.000 GR avec 64% Hgb. et 10.550 GB; la sédimentation est à 63/117 mm. en 1 et 2 heures. Dans les selles, la réaction de Triboulet a donné un léger collage; la digestion était mauvaise pour tous les éléments. Enfin, la malade avait perdu plus de 10 kg. (53.300 kg. le 27.8.54; 42.700 kg. le 9.5.55).

Elle a subi, le 24 mai 1955, sous narcose, une amygdaléctomie visant à la débarrasser d'un foyer capable d'entretenir l'infection articulaire, et de retentir sur l'élément intestinal. La suite immédiate de l'opération fut caractérisée comme prévu par une recrudescence des douleurs au niveau des genoux et par des diarrhées, mais ces manifestations s'améliorèrent rapidement et la malade partit pour un séjour à la demi-altitude. Le 20 juin 1955, elle n'a plus aucune douleur abdominale, une seule selle par jour, et le sang est entièrement normalisé (4.780.000 GR avec 73% Hgb. et 7.200 GB). Elle a repris 3.500 kg.; cependant, la sédimentation est encore accélérée à 35 vhm.

La malade est repartie pour Londres, y a commencé des études régulières et, en janvier 1956, elle pesait 56.500 kg.; la sédimentation était ralentie à 22 vhm, et la malade ne souffrait plus de son intestin, ni de ses rhumatismes.

Elle a été revue, à Londres, en juillet 1956, avec un excellent état général, malgré quelques rechutes intestinales et articulaires très minimes.

En résumé, une première poussée aiguë de cœlite ulcéreuse droite entraînant une hémicœlectomie et apparemment guérie pendant un an, a donné lieu, un an plus tard, à une rechute hémorragique grave qui put être traitée médicalement. L'année suivante, la malade qui s'était déjà plainte antérieurement de douleurs articulaires, présente une atteinte polyarticulaire sans fièvre notable, mais avec une sédimentation très accélérée; ces manifestations se répétèrent pendant 15 mois et une amygdaléctomie semble avoir apporté une amélioration durable (18 mois de recul).

(Ce cas fut présenté avec le concours obligeant du Professeur M. Demole, de la Faculté de Médecine de Genève, que nous remercions ici).

DISCUSSION

Les conditions cliniques dans lesquelles se présentent les arthropathies de la cœlite ulcéreuse permettent d'affirmer le plus souvent, l'existence d'une relation entre l'atteinte des intestins et celle des articulations: l'apparition des arthrites à la seconde ou troisième poussée évolutive de cœlite, le parallélisme entre la gravité de l'une et de l'autre, la sédation de l'inflammation articulaire quand cessent les diarrhées sanglantes, sont autant d'arguments de valeur.

Diverses théories ont été proposées: le passage de microorganismes, à travers la paroi intestinale altérée dans le courant sanguin, a été abandonnée par la plupart des auteurs. BARGEN a abandonné sa théorie basée sur l'invasion de l'articulation par le diplostreptococque isolé à partir des lésions rectales. Toutefois, la théorie de l'infection ne peut pas être abandonnée complètement, puisqu'il est possible d'avoir une surinfection grave avec ses conséquences.

On est de plus en plus tenté de classer l'association d'arthropathie et de cœlite ulcéreuse dans les maladies du collagène. Nous avons déjà discuté cette hypothèse au chapitre de l'Étiologie et du Traitement et n'y reviendrons donc pas. Le 5^{ème} Congrès Européen de Gastro-Entérologie de Londres (juillet 1956) arriva à la conclusion que l'A.C.T.H. et la Cortisone possèdent une action "de rémission" sur la maladie, mais pas réellement curative, et incapable d'empêcher les exacerbations. Cette action est semblable à celle de ces hormones sur les maladies du collagène reconnues pour telles.

Le premier cas que nous avons présenté était réellement un cas de cœlite ulcéreuse idiopathique avec complication d'arthropathie. Après plusieurs crises de cœlite, le malade présenta des bulles sur chaque pied qui restèrent inexpliquées. On a déjà rapporté de semblables lésions associées à une arthrite et une cœlite ulcéreuse: Dans la série de BARGEN (3), 2,5% de ses 693 cas présentèrent des lésions cutanées, l'érythème noueux étant la lésion la plus fréquente. RICE-OWLEY et TRUELOVE (39), dans leur article, discutent l'existence de lésions cutanées et d'arthrite associées à la cœlite ulcéreuse. L'un de leurs cas (No 5), un homme âgé de 29 ans, souffrit de cœlite ulcéreuse depuis l'âge de 15 ans. Les dernières années apparurent en outre des ulcérations et inflammations cutanées bulleuses sur les chevilles et les pieds, correspondant à une recrudescence de cœlite et d'arthrite. Les auteurs conclurent qu'il était probable qu'en plus de la toxémie, une diminution de la résistance cutanée, peut-être secondaire à une carence vitaminique, et des traumatismes répétés, étaient partiellement responsables de leur

apparition. Les lésions cutanées, dans le premier cas que nous avons présenté, peuvent s'expliquer de la même manière. Le malade jouit maintenant d'une guérison apparente survenue après un long traitement par la Cortisone.

Dans le second cas que nous avons présenté, une hémicôlectomie pratiquée relativement tôt dans le cours de la maladie, produisit une rémission des symptômes abdominaux et articulaires pour la durée d'une année. La malade endura alors une exacerbation de ses symptômes. Cette circonstance amena à rechercher une cause extra-intestinale de l'affection. On pratiqua une amygdalectomie dans l'espoir d'exclure un foyer capable d'entretenir l'infection articulaire et intestinale. La malade a été relativement libérée de tout symptôme depuis l'intervention. La suite des événements dans ce cas, engage à admettre un foyer d'infection commun aux deux symptômes articulaires et intestinaux. Il est intéressant de noter que tant l'A.C.T.H. que la Cortisone furent essayés avec pratiquement aucun résultat.

En conclusion: La complication articulaire de la recto-côlite ulcéro-hémorragique permet de soulever des hypothèses pathogéniques fort intéressantes, mais qui n'ont pas encore fait leurs preuves, et ne contribuent guère, pour l'instant, à éclairer la nature de cette mystérieuse maladie intestinale.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ARMAND - Rhumatisme entéro-gène. Maroc méd. 1952, 322, 223.
- 2) ARNOUS, J. et CLAISSE, R. - Les manifestations articulaires au cours des recto-côlites ulcéreuses cryptogénétiques (Etude clinique et pathogénique), Paris Médical, 1941, 25, 361.
- 3) BARGEN, J.A. - Complications and Sequelae of Chronic Ulcerative Colitis, Ann. Int. Méd. 1929, 3, 335.
- 4) BARGEN, J.A. et RANKIN, P.W. - Total Colectomy for Polyposis and Arthritis Associated with Chronic Ulcerative Colitis. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1930, 3, 333.
- 5) BASSLER, A. - The Intestine and Chronic Arthritis. Amer. J. Med. Sc. 1942, 203, 698.
- 6) BERNARD, A. - Les syndromes arthro-digestifs. Arch. Mal. App. Dig. Mal. Nut., 1944, 33, 260.
- 7) BROWN, E.L., KASICH, A.M. et WEINGARTEN, B. - Complications of Chronic Ulcerative Colitis. Amer. J. Dig. Dis., 1951, 18, 52.
- 8) FUM BUSCH, J.P. - Zur Frage der Colitis ulcerosa. Münch. Mediz. Woch. 1926, 73, 1065.
- 9) GIBRAY, M., MASCHAS, H. et MOLLARD, H. - La nature des recto-côlites hémorragiques. Arch. Mal. App. Dig. Mal. Nut., 1942, 31, 186.
- 10) COLSTENS, W. - Colite ulcéreuse avec polyarthrite aiguë provoquée par une association d'entérobactéries. Acta gastro-entérol. belg., 1954, 17, 578.
- 11) COSTE, F. et FORESTIER, J. - Le tube digestif chez les rhumatisants chroniques. Nutrition, 1932, 2, 187.
- 12) COSTE, Jean - Contribution à l'étude des recto-côlites ulcéreuses de cause inconnue. Thèse de Paris, 1937.
- 13) DEARING, A.H. et BROWN, P.W. - Experiences with Cortisone and ACTH in Chronic Ulcerative Colitis. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 1950, 25, 486.
- 14) DENNIS, J. et KARLSON, K.E. - Surgical Measures as Supplements to the Management of Idiopathic Ulcerative Colitis; Cancer Cirrhosis and Arthritis as Frequent Complications. Surgery, 1952, 32, 892.

- 15) DUGAL, J.P. - Colite Ulcéreuse; Etude de 87 cas. Arch. Mal. App. Dig. Mal. Nut., 1952, 41, 1153.
- 16) DUMAS, J. - Communication personnelle à M. le Professeur Martin.
- 17) FOSTER, J.J. et BRICK, I.B. - Erythema Nodosum in Ulcerative Colitis, Gastroenterology, 1954, 27, 417.
- 18) GAILLAND, L. et DEMOLE, M. - Recto-côlite ulcéreuse avec insuffisance surrénale traitée par la Cortisone. Acta gastro-entérol. belg., 1951, 14, 223.
- 19) GALLART-MONES, F. et SANJUAN, P.D. - Etiologie, Diagnostic et Traitement Médical des côlites ulcéreuses graves non amybiennes. 1er Congrès International de Gastroentérologie, Bruxelles, 1935, Rapports, 729.
- 20) GAUCHER, M. - Les rhumatismes d'origine digestive. Progrès méd., 1953, 81, 219.
- 21) GODLEWSKI, M. - Relations et syndromes arthro-digestifs et digestivo-articulaires. Rev. Rhumat., 1947, 14, 145.
- 22) GRABER-DUVERNAY, J. - Polyarthrite Chronique Evolutive et Infection Intestinale. Lyon méd., 1942, 167, 141.
- 23) GRAY, S.J., REIFENSTEIN, R.W., BENSON, J.A. et YOUNG, J.C.G. - Treatment of Ulcerative Colitis and Regional Enteritis with ACTH; Significance of Fecal Lysozyme. A.M.A. Arch. Int. Med., 1951, 87, 646.
- 24) HILLEMAND, P. et GILBRIN, E. - Recto-côlite hémorragique et ACTH. Arch. Mal. App. Dig. Mal. Nut., 1951, 40, 1328.
- 25) JACKMAN, R.J., BARGEN, J.A. et HELMOLZ, H.F. - Life Histories of Ninety-Five Children with Chronic Ulcerative Colitis. Amer. J. Dis. Child., 1940, 59, 459.
- 26) JACOBS, E., CAMMAERTS, P., VERBANCK, M. et ZYLBERSZAC, S. - Côlite ulcéreuse et polyarthrite. Présentation de 3 cas dont une côlite régionale droite. Traitement par l'ACTH. Acta gastro-enterol. belg., 1954, 17, 144.
- 27) JANKELSON, I.R., McCLOURE, C.W. et SWEETSIR, F.N. - Chronic Ulcerative Colitis; Complications Outside the Digestive Tract. Rev. Gastroenterology, 1942, 9, 99.

- 28) KIRSNER, M. - Ulcerative Colitis. An Evaluation of the Etiology, Symptomatology and Therapy. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1947, 14, 384.
- 29) KIRSNER, J.B. et PALMER, W.L. - Effect of Corticotropin (ACTH) in Chronic Ulcerative Colitis. Observations in Forty Patients. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 541.
- 30) KIRSNER, J.B. et PALMER, W.L. - ACTH in Ulcerative Colitis. Report of Progress, *Gastroenterology*, 1951, 18, 143.
- 31) KIRSNER, J.B. et PALMER, W.L. - Ulcerative Colitis: Therapeutic Effects of Corticotropin (ACTH) and Cortisone in 120 Patients. *Ann. Int. Med.*, 1954, 41, 232.
- 32) LABBE, M. - Rhumatismes et troubles intestinaux. *Nutrition* 1932, 2, 143.
- 33) LEVINE, M.D., KIRSNER, J.B. et KLOTZ, A.P. - A New Concept of the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Science*, 1951, 114, 552.
- 34) LIEVRE, J.A. et WATTEBLÉ, R. - Polyarthrite et Rectocôlite Hémorragique et Purulente. *Rev. Rhumat.*, 1953, 20, 774.
- 35) MEYER, K., GELLHORN, A., PRUDDEN, J.F., LEHMAN, W.L. et STEINBERG, A. - Lysozyme Activity in Ulcerative Alimentary Diseases: II - Lysozyme Activity in Chronic Ulcerative Colitis. *Am. J. Med.*, 1948, 5, 496.
- 36) POSEY, E.L. et BARGEN, J.A. - Metabolic Derangements in Chronic Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 1950, 16, 39.
- 37) RACHET, J., BUSSON, A., ROGE, J. et ROBINEAU, R. - ACTH et Cortisone dans le Traitement de la Rectocôlite Hémorragique. *Arch. Mal. App. Dig. Mal. Nut.* 1951, 40, 1129.
- 38) RAPPAPORT, E.M., ROSSIEN, A.X. et ROSENBLUM, L.A. - Arthritis Due to Intestinal Amebiasis. *Ann. Int. Med.*, 1951, 34, 1224.
- 39) RICE-OWLEY, J.M. et TRUELOVE, S. - Complications of Ulcerative Colitis. *The Lancet*, 1950, 258, 607.
- 40) RICKETTS, W.E. et PALMER, W.L. - Complications of Chronic, Non-Specific Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 1946, 7, 55.
- 41) ROSSMILLER, H.R., BROWN, C.H. et ECKER, J.A. - The effect of ACTH on Non-Specific Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, 1951, 17, 25.

- 42) ROWE, A.H., ROWE, A. Jr. et UYEYOMA, K. - Chronic Ulcerative Colitis Due to Pollen Allergy with Six Case Reports. Acta med. scand., 1955, 152, 139.
- 43) SLOAN, W.P., BARGEN, J.A. et GAGE, R.P. - Life Histories of Patients With Chronic Ulcerative Colitis: A Review of 2.000 Cases. Gastroenterology, 1950, 16, 25.
- 44) SVARTZ, N. - The Pathogenesis and Treatment of Ulcerative Colitis. Acta med. scand., 1951, 141, 172.
- 45) VOLTA, C. - Les rhumatismes secondaires à la cœlite ulcéreuse chronique. Rev. Rhumat., 1938, 5, 874.
- 46) WARREN, S. et SOMMERS, S.C. - Pathogenesis of Ulcerative Colitis. Am. J. Path., 1949, 25, 657.
- 47) WEILL-HALLE, B., LAMBLING, A. et PAPAIOANNOU, A. (Mlle) - Rectocœlite hémorragique et purulente chez un enfant de 12 ans, associée à un syndrome fruste (hypertrophie, lésions osseuses, abondance des selles). Bull. Soc. Péd., 1937, 368.
- 48) WILLARD, J.H., PESSEL, J.F., HUNDLEY, J.W. et BOCKUS, H.L. - Prognosis of Ulcerative Colitis. J.A.M.A., 1938, 111, 2078.
- 49) YEOMANS, F.C. - Chronic Ulcerative Colitis. J.A.M.A., 1921, 77, 2043.

